



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication : **0 632 026 A1**

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt : **94401267.3**

⑮ Int. Cl.⁶ : **C07D 213/75, A61K 31/44,
C07F 5/02**

⑭ Date de dépôt : **08.06.94**

⑯ Priorité : **30.06.93 FR 9307928**

⑰ Date de publication de la demande :
04.01.95 Bulletin 95/01

⑲ Etats contractants désignés :
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**

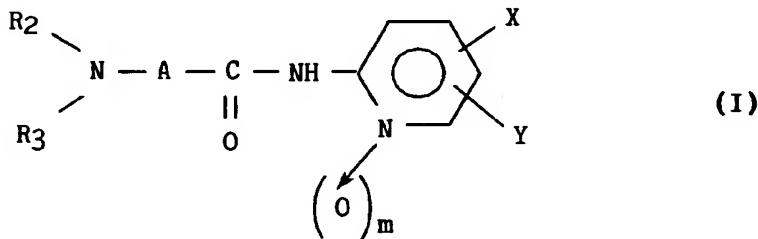
⑳ Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)**

㉑ Inventeur : **Duflos, Muriel
21 avenue des Erables
F-44680 Saint Pazanne (FR)**

Inventeur : **Robert, Piessard, Sylvie
147 Rue Bonne Garde
F-44200 Nantes (FR)**
Inventeur : **Welin, Lucien
40 boulevard des Américains
F-44200 Nantes (FR)**
Inventeur : **Le Baut, Guillaume
5 rue de la Baugerie
F-44230 St. Sébastien sur Loire (FR)**
Inventeur : **Caignard, Daniel-Henri
69 rue Brancion
F-75013 Paris (FR)**
Inventeur : **Renard, Pierre
50 Avenue de Villeneuve l'Etang
F-78000 Versailles (FR)**
Inventeur : **Adam, Gérard
9 Clos du Mesnil-Route du Pecq
F-78600 Le Mesnil le Roi (FR)**

㉒ Nouveaux dérivés d'alpha amino acides leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

㉓ Composés de formule générale :



dans laquelle m, X, Y, A, R₂ et R₃ sont définis dans la description.
Médicaments.

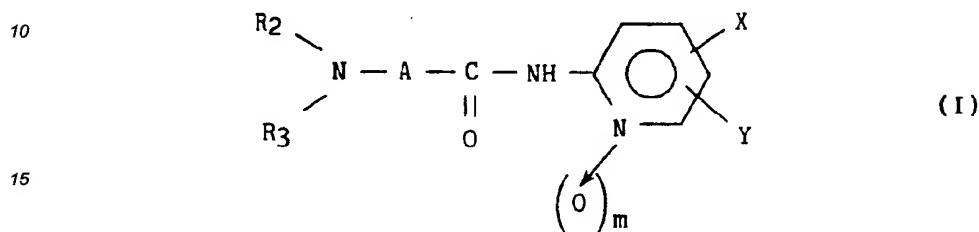
EP 0 632 026 A1

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d' α amino acides, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

De très nombreux dérivés d'acides aminés sont déjà connus.

La demanderesse a présentement découvert que les dérivés résultant du couplage d'un acide α aminé protégé, ou non, avec la 2-amino 4,6-diméthyl pyridine permettait l'obtention de dérivés totalement atoxiques et doués de propriétés antiinflammatoires ou/et hypolipémiantes de haut niveau.

Plus spécifiquement l'invention concerne les dérivés de formule générale (I) :



dans laquelle :

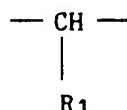
20 m représente 0 ou 1,

X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle,

A représente :

1) - un groupement

25



30

et R1 représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,

35 - un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,

- un groupement alkylthioalkyle,

- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert butoxy carbonyle, benzyloxy carbonyle, fluorénylméthoxy carbonyle,

- un groupement phényle ou phényl alkyle,

40 - un groupement phényle ou phényl alkyle substitué sur le noyau aromatique par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

et dans ce cas - où A représente un groupement -CH(R1)- :

R2 représente un atome d'hydrogène ou R2 forme avec R1 et le chaînon CH-N qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon -CH-N, chaque cycle comprenant de 5 ou 6 sommets et pouvant être saturé ou non,

et alors,

R3 représente :

- un atome d'hydrogène,

- un groupement tert-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle,

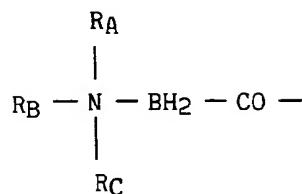
50 - un groupement benzoyle,

- un groupement benzoyle substitué par un groupement alkyle, alkoxy, hydroxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

- un groupement

55

5

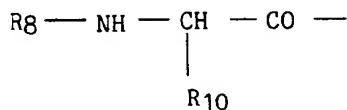


10

avec R_A , R_B , R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A , R_B , R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement parmi R_A , R_B et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle,
- un groupement

15

20



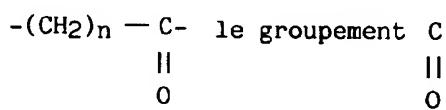
25

avec R_8 représentant hydrogène, t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényl méthyoxy carbonyle, glycyle, glycyle substitué par un groupement t. butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle ou fluorénylméthyoxy carbonyle et R_{10} représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényl méthyoxy carbonyle ; un groupement phényle ou phénylalkyle ; un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

2) - un groupement

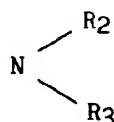
30

35



du radical A étant lié au groupement

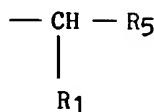
40



45

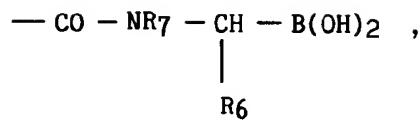
du dérivé de formule (I) avec n entier compris inclusivement entre 1 et 6, et dans ce cas R_3 représente un groupement

50



55

R_1 et R_2 conservant la définition donnée précédemment, et R_5 représentant un groupement $B(OH)_2$, carboxyle, alkoxy carbonyle, ou bien



5

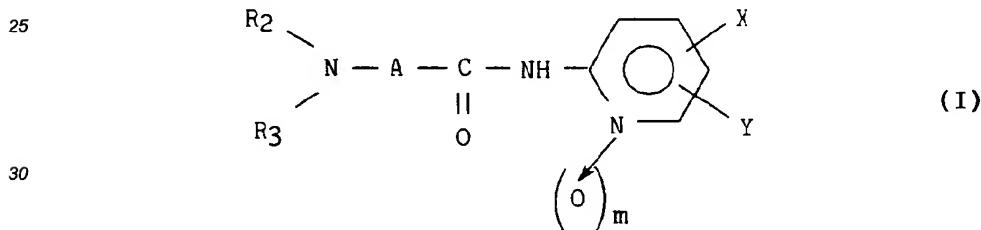
avec R_6 et R_1 identiques ou différents et ayant chacun la définition de R_1 telle que donnée préalablement, R_7 ayant la définition de R_2 donnée précédemment et étant identique à R_2 ou différent, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que par alkyle ou par alkoxy on entend des groupements linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

15 Les dernières déclinaisons pharmaceutiques sont acceptables quoique on peut objecter aux composées de formule (1) pour obtenir un sel, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, sulfurique, tartrique, malique, fumarique, oxalique, méthane-sulfonique, camphorique etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut ajouter aux composés de formule (I) renfermant un groupement acide pour obtenir un sel, on peut citer, à titre non limitatif les hydroxydes de sodium, potassium, calcium, ou magnésium, des carbonates de métaux alcalins ou alcalino terreux, ou des bases organiques comme la triéthylamine, la benzylamine, la diéthanolamine, la tert butylamine, la dicyclohexylamine, l'arginine, la lysine etc...

Des cas particuliers de l'invention concernent :

* les composés ayant la formule générale (I) :

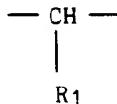


dans laquelle :

m représente 0 ou 1.

X et Y identiques ou différent représentent chacun un groupement alkyle, et A représente un groupement

40



45

et R_1 représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert butoxy carbonyle, benzyloxy carbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle substitué sur le noyau aromatique par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

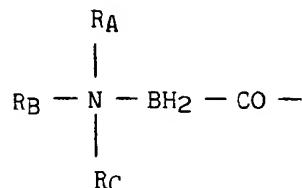
R_2 représente un atome d'hydrogène ou R_2 forme avec R_1 et le chaînon $CH-N-$ qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon $-CH-N-$, chaque cycle comprenant de 5 ou 6 sommets et pouvant être saturé ou non,

et,

R₃ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyloxycarbonyle,
- 5 - un groupement benzoyle,
- un groupement benzoyle substitué par un groupement alkyle, alkoxy, hydroxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
- un groupement

10



15

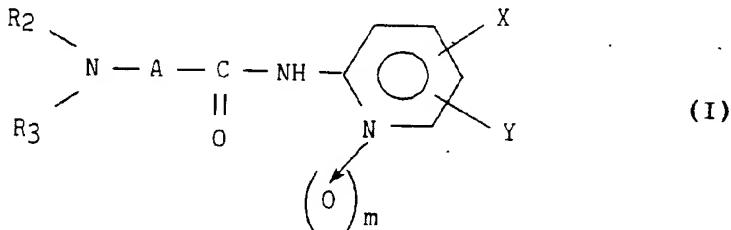
avec R_A, R_B, R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A, R_B, R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement parmi R_A, R_B et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que par alkyle ou par alkoxy on entend des groupements linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

25

* les composés de formule générale (I) :

30



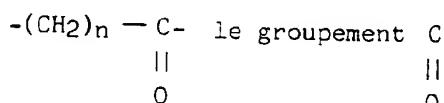
35

dans laquelle :

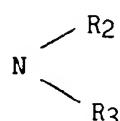
m représente 0 ou 1,

40 X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle et A représente un groupement

45

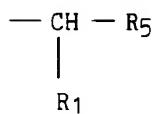


50



55

du dérivé de formule (I) avec n entier compris inclusivement entre 1 et 6,
R₃ représente un groupement



5

et R_1 représente :

10

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert butoxy carbonyle, benzyloxy carbonyle, fluorénylméthoxy carbonyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle substitué sur le noyau aromatique par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

15

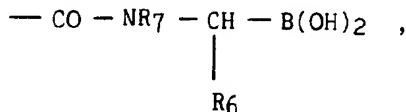
R_2 représentant un atome d'hydrogène ou R_2 formé avec R_1 et le chaînon $\text{CH}-\text{NR}_3$ qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon $-\text{CH}-\text{N}(\text{R}_3)$, chaque cycle comprenant de 5 ou

20

6 sommets et pouvant être saturé ou non,

avec R_5 représentant un groupement $\text{B}(\text{OH})_2$, carboxyle, alkoxy carbonyle, ou bien

25



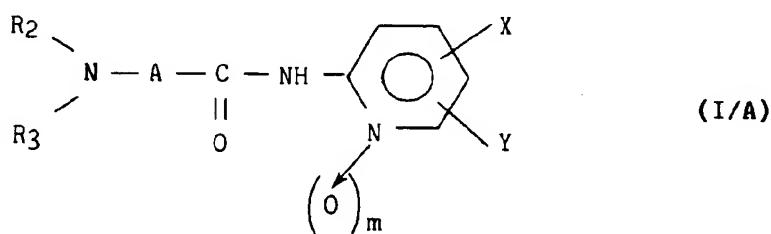
30

avec R_6 et R_1 identiques ou différents et ayant chacun la définition de R_1 telle que donnée préalablement, R_7 ayant la définition de R_2 donnée précédemment et étant identique à R_2 ou différent, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

* les composés de formule générale I :

35

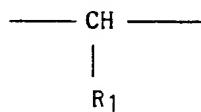
40



45

dans laquelle m représente 0 ou 1 et X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle et A représente un groupement

50



55

et R_1 représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,

5 - un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert butoxy carbonyle, benzyloxy carbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle,

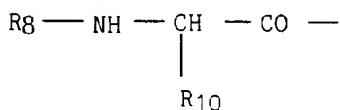
 - un groupement phényle ou phényl alkyle,

 - un groupement phényle ou phényl alkyle substitué sur le noyau aromatique par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

et R₃ représente :

 - un groupement

10



15

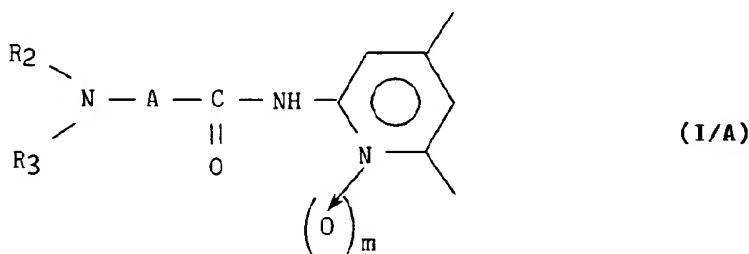
avec R₈ représentant hydrogène, t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényl méthyoxy carbonyle, glycyle, glycyle substitué par un groupement t.butoxycarbonyle benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle et R₁₀ représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényl méthyoxy carbonyle ; un groupement phényle, ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

20 leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

* les composés de formule (I/A) :

25

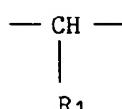
30



35

avec m représentant 0 ou 1 et A représentant un groupement

40

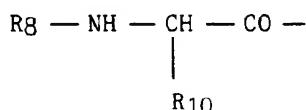


45

et

R₁ choisi parmi hydrogène alkyle, benzyle, R₂ représente hydrogène, benzyloxy carbonyle, t.butoxy carbonyle et R₃ représente :

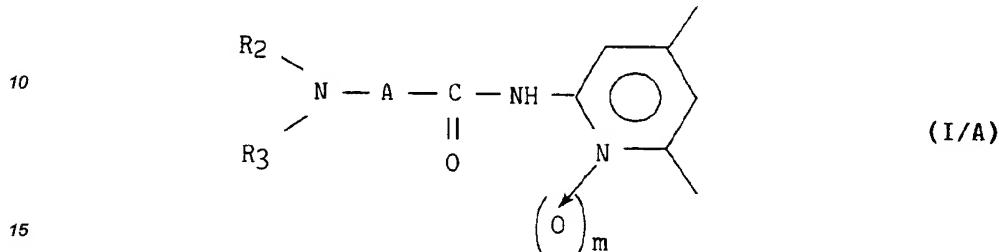
50



55

avec R₈ représentant hydrogène, t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényl méthyoxy carbonyle et R₁₀ représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényl méthyoxy carbonyle ; un groupement phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phé-

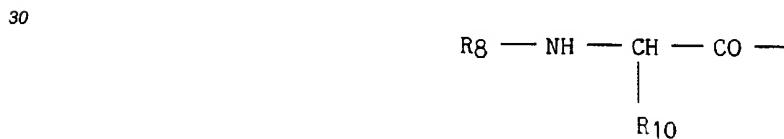
5 nylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
 leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,
 * les composés de formule (I/A)



avec m représentant 0 ou 1 et A représentant un groupement



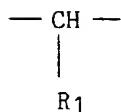
R₁ choisi parmi hydrogène, alkyle, benzyle ou R₂ représente hydrogène et R₃ un groupement



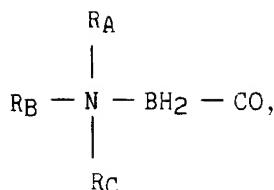
avec R₈ représentant hydrogène, t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényl méthylcarbonyle, glycycle, glycycle substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthylloxycarbonyle et R₁₀ représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényl méthylloxycarbonyle ; un groupement phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
 leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

40 * le composé qui est le N-2-benzyloxycarbonyle N(4,6-diméthylpyridin-2-yl) prolinamide ses isomères, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,
 * le composé qui est le N-2-benzyloxycarbonyle-N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycinamide, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,
 * le composé qui est le N-2-(3-fluorobenzoyl) N-(4,6-diméthyl pyridin-2 yl) glycinamide, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,
 45 * les composés pour lesquels A représente un groupement :

5

10 et R_3 un groupement

15



20

avec R_A , R_B , R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A , R_B , R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement parmi R_A , R_B et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle, leur N oxyde, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

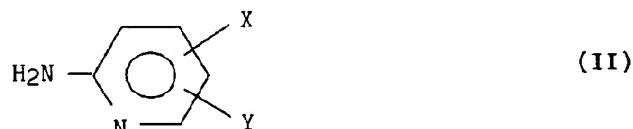
25

- * le composé qui est le $\text{N}\{4\text{-}[N\text{-}(4,6\text{-diméthylpyridin-2-yl)amino]1,4-dioxobutyl\}glycinate d'éthyle$, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,
- * le composé qui est le $\{[N\text{-}(4,6\text{-diméthylpyridin-2-yl)2-leucinamido]carbonyle\}triméthylamino dihydruro bore$, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,
- * le composé qui est le $\text{N}(4,6\text{-diméthylpyridin-2-yl)glycylglycinamide}$ ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,
- * le composé qui est le $\text{N}(4,6\text{-diméthylpyridin-2-yl)glycylglycylglycinamide}$ ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,
- * le composé qui est le $\{[N\text{-}(4,6\text{-diméthylpyridin-2-yl)2-methioninamido]carbonyle\}triméthylamino dihydruro bore$, son N oxyde, ses isomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,
- * le composé qui est le $\{[N\text{-}(4,6\text{-diméthylpyridin-2-yl)glycinamide}$ son N oxyde, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

30

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première le dérivé de formule (II) :

35

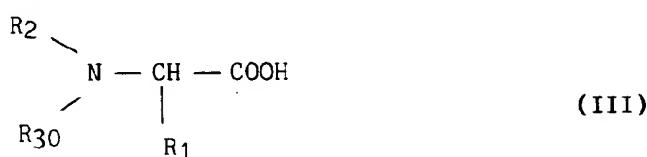


40

où X et Y ont la même définition que précédemment,
que l'on condense :

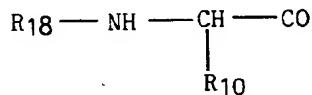
- * ou bien avec le dérivé de formule (III) :

50



ou R_1 , R_2 ont la même définition que dans la formule (I),
et R_{30} représente un groupement t.butoxy carbonyle, benzyloxycarbonyle ou fluorénylméthyoxy carbonyle ou

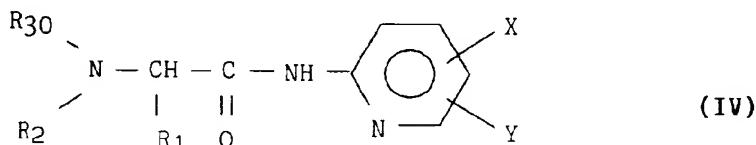
5



10

avec R_{10} tels que définis précédemment et R_{18} représentant un groupement t.butoxy carbonyle, benzyloxycarbonyle ou fluorénylméthyoxy carbonyle,
pour conduire à un dérivé de formule (IV) :

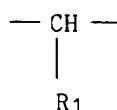
15



20

où R_1 , R_2 , R_{30} , X et Y ont la même définition que précédemment,
cas particulier des dérivés de formule (I) pour lequel A représente un groupement

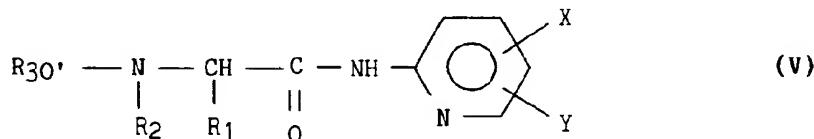
25



30

et R_3 représente un groupement R_{30} tel que précédemment défini,
dérivé de formule (IV) que l'on peut ensuite déprotéger pour conduire à un dérivé de formule (V) :

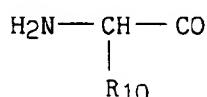
35



40

où R_1 , R_2 , X et Y ont la même définition que précédemment, et $R_{30'}$ est soit un atome d'hydrogène ou
un groupement

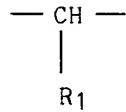
45



50

avec R_{10} tel que défini précédemment
cas particulier des dérivés de formule (I) pour lequel R_3 représente un groupement $R_{30'}$ tel que défini
précédemment
et A un groupement

55



où $R_{30'}$ et R_1 sont tels que défini précédemment
dérivé de formule (V), que l'on peut condenser lorsque $R_{30'}$ représente un atome d'hydrogène avec un
dérivé de formule (VI) :

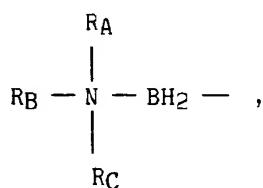


5 avec R_9 représentant :

- un groupement phényle,
- un groupement phényle substitué par un groupement alkyle, alkoxy, hydroxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
- un groupement

10

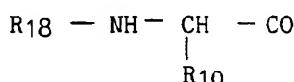
15



20 avec R_A , R_B et R_C tels que défini précédemment

- un groupement

25

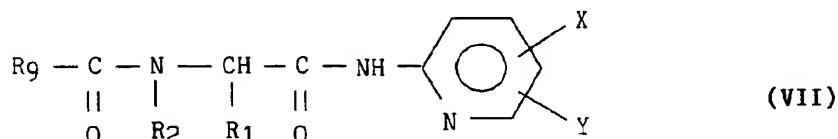


30

avec R_{18} représentant t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle, glycyl substitué par t. butoxycarbonyle fluorénylméthyoxy carbonyle et R_{10} conservant la même signification que précédemment,

pour conduire à un dérivé de formule (VII)

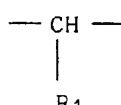
35



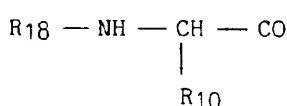
40

dans laquelle R , R_2 , R_9 , X et Y ont la même définition que précédemment, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un groupement

45



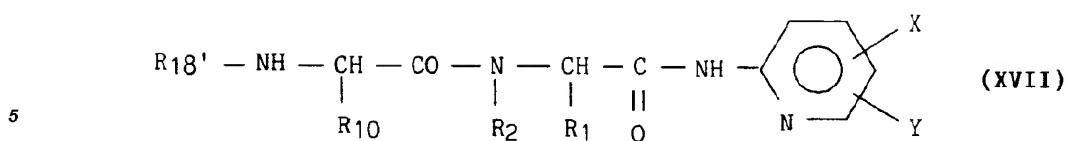
50



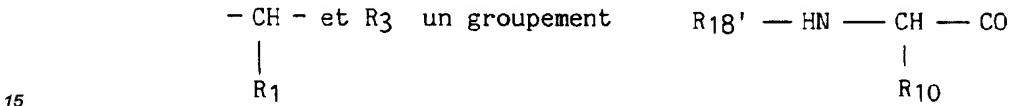
55

avec R_{10} et R_{18} ayant la même définition que précédemment.

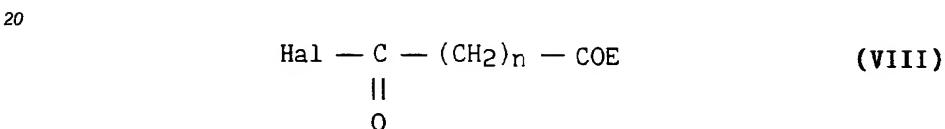
peut-être si on le désire, soumis à déprotection pour conduire à un dérivé de formule (XVII)



où R_{18}' représente un atome d'hydrogène ou un radical glycycle et R_1 , R_2 , R_{10} , X et Y ont la même définition que précédemment,
10 cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un groupement

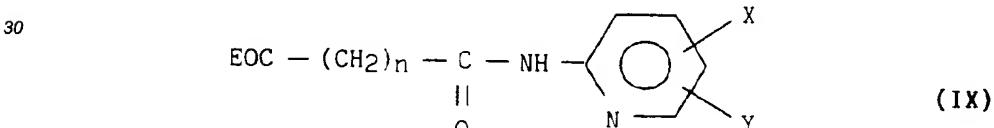


avec R_1 , R_{18}' et R_{10} ayant la même définition que précédemment
* ou bien avec un dérivé de formule (VIII) :



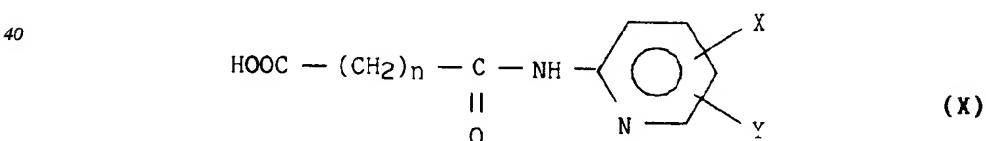
25

avec n ayant la même définition que précédemment Hal représentant un atome d'halogène et E représentant un groupement alkoxy, pour obtenir un dérivé de formule (IX) :



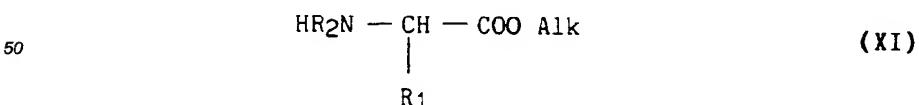
35

avec X , Y , n et E ayant la même définition que précédemment qui, traité par un agent alcalin, donne un dérivé de formule (X) :



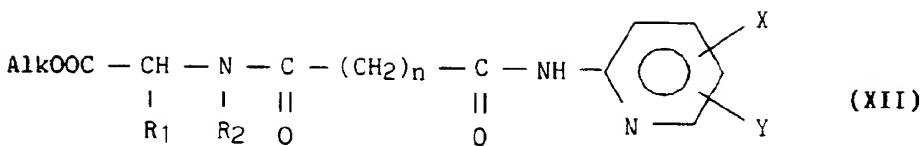
45

avec X , Y et n ayant la même définition que précédemment, que l'on traite :
- soit par un dérivé de formule (XI) :



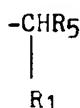
55

avec R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment et Alk représente un groupement alkyle, pour conduire à un dérivé de formule (XII) :



cas particulier de dérivé de formule (I) pour lequel A représente un un groupement $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ et R_3 un groupement

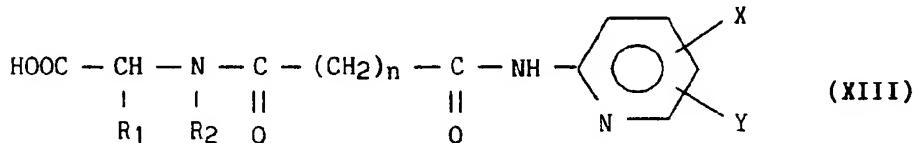
10



15

avec R_5 alkoxy carbonyle et n , R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment, dérivé de formule (XII) qui par déprotection conduit à un dérivé de formule (XIII) :

20



25

cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un un groupement $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ et R_3 un groupement

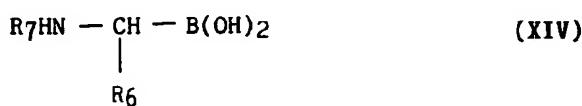
30



35

avec R_5 représentant ici un groupement carboxyle, n R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment, dérivé de formule (XIII) que l'on peut traiter par un dérivé de formule (XIV) :

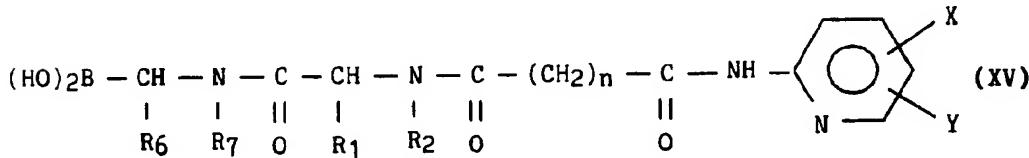
40



45

ou R_6 et R_7 ont la même définition que dans la formule (I), éventuellement protégé pour conduire après éventuelle déprotection à un dérivé de formule (XV) :

50



55

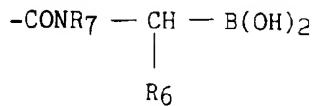
cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un groupement $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$ et R_3 un groupement

5



avec R_5 représentant un groupement

10

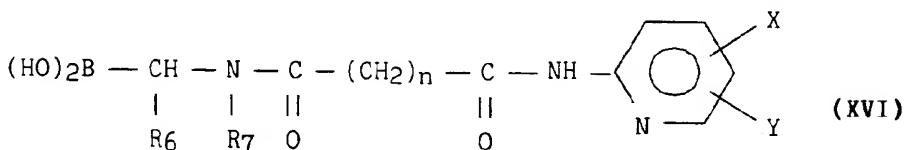


15

avec n , R_5 , R_1 , R_6 , R_7 ayant la même définition que dans la formule (I),

- soit directement par un dérivé de formule (XIV) éventuellement protégé pour conduire après éventuelle déprotection à un dérivé de formule (XVI) :

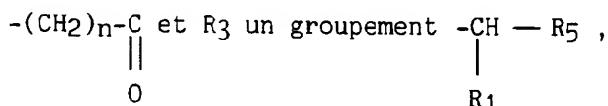
20



25

cas particulier de dérivé de formule (I) pour lequel A représente un un groupement

30



35

R_5 représentant ici un groupement $\text{B}(\text{OH})_2$ et R_6 ayant la définition préalablement donnée pour R_1 , R_7 ayant la définition préalablement donnée pour R_2 , dérivés de formule (IV), (V), (VII), (XII), (XIII), (XV) et (XVII) que l'on peut, si on le désire, transformer en N oxyde de la pyridine par action d'eau oxygénée, dérivés de formule (IV), (V), (VII), (XII), (XIII), (XV), (XVI) et (XVII) et leurs N oxydes dont on sépare éventuellement les isomères et que l'on salifie si on le désire par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

L'étude de ces propriétés a en effet montré que les dérivés de formule (I) n'étaient pas toxiques, doués d'activité antiinflammatoire, hypolipémiant et diurétique.

45

Ce spectre d'activité rend donc les composés de la présente invention intéressants dans un certain nombre d'indications telles que rhumatismes inflammatoires, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthroses, rhumatismes articulaires, lombalgies, hyperlipidémies, hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies, athérosclérose. En outre les composés de l'invention sont actifs également par voie topique, ce qui les rend intéressants dans un certain nombre d'indications cutanées telles que le psoriasis. Enfin de par leur activité diurétique, les composés de l'invention sont utilisables dans les maladies inflammatoires rénales, néphrites, glomérulonéphrites, pyélonéphrites etc...

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I), ou un de ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmacologiquement acceptables.

50

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement, à titre d'exemples et de façon non limitative, celles qui conviennent à l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire, cutanée, percutanée, dermique, transdermique ou pulmonaire et notamment les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les comprimés simples, pelliculés ou dragées, les gélules, les capsules, les crèmes, pommades, et gels dermatiques.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 1 mg et 5 grammes par 24 heures.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

La matière première est décrite dans la littérature ou est facilement accessible à l'homme de l'art.

5 Les spectres infrarouge sont réalisés en pastille de bromure de potassium renfermant environ 1% du produit à analyser.

STADE A :

10 A une solution agitée de l'α-aminoacide choisi protégé par un groupement benzyloxycarbonyle ou tert-butoxycarbonyle (10 mmoles) et de carbonyldiimidazole (10 mmoles) dans le tétrahydrofurane anhydre à température ambiante, on ajoute 10 mmoles de 6-amino-2,4-lutidine. L'agitation à température ambiante est maintenue 10 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant l'éther comme éluant.

15 On obtient ainsi les exemples 1 à 10.

Il peut être intéressant de remplacer le carbonyldiimidazole par une phosphine choisie parmi triphénylphosphine ou tri-n-butylphosphine ou triéthylphosphine dans un solvant chloré tel que BrCCl_3 .

EXEMPLE 1 :

20

N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL) GLYCINAMIDE (A = CH_2 ; $\text{R}_2 = \text{H}$)

Rendement : 77%

Point de fusion (éther) : 103°C

Caractéristiques spectrales :

25 Infrarouge : 3220, 1710 et 1670 cm^{-1}

EXEMPLE 2 :

30

N-2-TERT.BUTOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL) GLYCINAMIDE (A = CH_2 ; $\text{R}_2 = \text{H}$)

Rendement : 65%

Point de fusion (éther) : 120°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3300, 1715 et 1660 cm^{-1}

35

EXEMPLE 3 :

N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL) ALANINAMIDE

Rendement : 70%

Point de fusion (éther) : 121°C

40

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3200, 1715 et 1665 cm^{-1}

EXEMPLE 4 :

45

N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL) PHENYLALANINAMIDE

Rendement : 60%

Point de fusion (éther) : 139°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3260, 1705 et 1660 cm^{-1}

50

EXEMPLE 5 :

N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL) VALINAMIDE

Rendement : 73%

55

Point de fusion (éther) : 134°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3260, 1710 et 1660 cm^{-1}

EXEMPLE 6 :

N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)LEUCINAMIDE

Rendement : 68%

5 Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1720 et 1670 cm⁻¹

EXEMPLE 7 :

10 **N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)ISOLEUCINAMIDE**

Rendement : 84%

Point de fusion (éther) : 67°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3260, 1710 et 1665 cm⁻¹

15

EXEMPLE 8 :

N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)METHIONINAMIDE

Rendement : 87%

20 Point de fusion (éther) : 70°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3320, 3200, 1730 et 1660 cm⁻¹

EXEMPLE 9 :

25

N-2-TERT.BUTOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)METHIONINAMIDE

Rendement : 60%

Point de fusion (éther) : 84°C

Caractéristiques spectrales :

30 Infrarouge : 3330, 1720 et 1660 cm⁻¹

EXEMPLE 10 :

N-2-BENZYLOXYCARBONYL-N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)PROLINAMIDE

35 Rendement : 73%

Point de fusion (éther) : 149°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3240, 1705 et 1681 cm⁻¹

40

STADE B :

Les composés N-2-benzyloxycarbonylcarboxamides obtenus aux exemples 1, 3, 4, 6, 7 (100 mmol) sont dissous dans du méthanol et on ajoute 0,1 mmol decatalyseur palladié sur charbon (5%). Le mélange est agité à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène jusqu'à cessation d'absorption du gaz. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat concentré sous vide pour donner les exemples 11 à 15.

EXEMPLE 11 :

N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)GLYCINAMIDE

50 Rendement : 75%

Point de fusion : 105°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge 3060, 3140 et 1690 cm⁻¹

55

EXEMPLE 12 :

N-(4,6-DIMETHYLPYRIDIN-2-YL)ALANINAMIDE

Rendement : 56%

Caractéristiques spectrales :
Infrarouge : 3300, 1670 cm⁻¹

EXEMPLE 13 :

5

N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)PHENYLALANINAMIDE

Rendement : 60%

Point de fusion : 97°C (éther diéthylique)

Caractéristiques spectrales :

10 Infrarouge : 3240, 1660 cm⁻¹

EXEMPLE 14 :

N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)LEUCINAMIDE

15 Rendement : 55%

Point de fusion : 78°C (éther diéthylique)

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3360, 1665 cm⁻¹

20 **EXEMPLE 15 :**

N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)ISOLEUCINAMIDE

Rendement : 58%

Caractéristiques spectrales :

25 Infrarouge : 3300, 1655 cm⁻¹

EXEMPLE 16 :

N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)METHIONINAMIDE

30 10 mmol du produit obtenu dans l'exemple 9 sont agités une heure dans l'acide trifluoroacétique à température ambiante. L'excès d'acide trifluoroacétique est évaporé sous vide pour donner le trifluoroacétate déplacé dans le chlorure de méthylène par la triéthylamine.

Rendement : 60%

Caractéristiques spectrales :

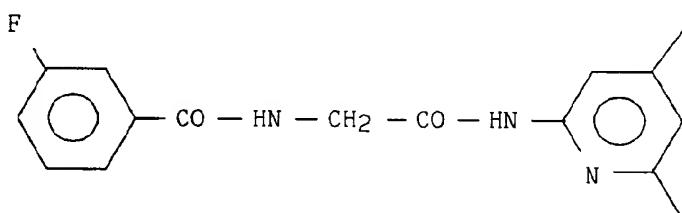
35 Infrarouge : 3240, 1650 cm⁻¹

EXEMPLE 17 :

2-(3-FLUORO)BENZOYL-N'-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)GLYCINAMIDE

40

45



50 Porter au reflux de l'acide 3-fluoro benzoïque dans du chlorure de thionyle en présence de diméthyl formamide pendant une heure. Eliminer le chlorure de thionyle sous vide pour permettre l'obtention du chlorure de 3-fluoro benzoyle. Dissoudre ce dérivé dans l'éther et ajouter la solution ainsi obtenue à une solution de N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl) glycaminamide, obtenue dans l'exemple 11, dans l'éther, en présence de triéthylamine. Agiter trois heures à température ambiante. Eliminer par filtration le sel de triéthylamine et le solvant par évaporation sous vide. Purifier le résidu par chromatographie sur silice en utilisant l'éther comme éluant.

Rendement : 53%

Point de fusion : 161°C

Caractéristiques spectrales :

STADE A :

5 Faire réagir dans le chlorure de méthylène en présence de triéthylamine 100 mmol de 6-amino 2,4-lutidine en présence de 100 mmole d'ester éthylique de l'acide 4-chloro 4-oxo butanoïque. Filtrer le sel formé, évaporer le milieu réactionnel et purifier sur gel de silice l'ester éthylique de l'acide 4-(4,6-diméthylpyridin-2 yl)amino 4-oxo butanoïque.

STADE B :

10 10 mmole du produit obtenu au stade A sont agités une heure dans la soude 0,1N. Par addition lente d'un acide faible, l'acide 4-(4,6-diméthyl pyridin -2 yl) amino 4-oxobutanoïque précipite.

STADE C :

15 Condenser l'acide 4-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)amino 4-oxobutanoïque avec le glycinate d'éthyle en présence de triphénylphosphine dans un mélange de trichlorobromométhane et tétrahydrofurane pour obtenir le produit du titre.

EXAMPLE 24 :

20 **BENZOLOXYCARBONYL N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)GLYCYLGLYCINAMIDE**

25 Dissoudre 2g de benzyloxycarbonyl glycine dans 30 ml de tétrahydrofurane sec. Ajouter du carbonyle diimidazole (1.62 g, 10 mmol). Laisser 1 h sous agitation à température ambiante avant d'ajouter le produit de l'exemple 11 (1.80 10 mmol). Après 6 h sous agitation à température ambiante, filtrer le produit du titre et le laver au THF.

EXAMPLE 25 :**N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)GLYCYLGLYCINAMIDE**

30 Dissoudre 1g (2.6 mmol) du produit de l'exemple 24 dans 60 ml de méthanol.
Ajouter du charbon palladié et agiter sous atmosphère d'hydrogène.

Filtrer, évaporer le méthanol et recueillir le produit du titre.

Point de fusion : décomposition au dessus de 180°C

Caractéristiques spectrales :

35 RMN ^1H 3.99 ppm singulet 2H ($\text{CH}_2\text{ NH}$)

EXAMPLE 26 :**N-(4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)GLYCYLGLYCYLGLYCINAMIDE**

40 A une solution agitée de benzyloxycarbonyl glycylglycine (10 mmoles) et de carbonyl diimidazole (10 mmoles) dans le tétrahydrofurane anhydre à température ambiante, on ajoute 10 mmoles de N-(4,6-diméthyl pyridin-2-yl)glycinamide obtenu à l'exemple 11. L'agitation à température ambiante est maintenue 10 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant l'éther comme éluant.

EXAMPLE 27 :**N OXYDE DE LA N-4,6-DIMETHYL PYRIDIN-2-YL)GLYCINAMIDE**

45 Ajouter sous agitation 1 g de composé obtenu dans l'exemple 11 dans une solution de 10 ml d'acide acétique glacial et 0,7 ml d'eau oxygénée (35%).
50 Chauffer le milieu réactionnel à 70°C pendant 7 heures, puis concentrer sous pression réduite à basse température. Filtrer. Laver à l'eau glacée, sécher, purifier par chromatographie sur gel de silice. Recristalliser.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION**EXEMPLE 28 :****5 ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes) d'une dose de 650 mg.kg⁻¹. Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les 2 semaines suivant le traitement.

10 Il apparaît que les composés de l'invention sont totalement atoxiques.
 Aucun décès n'est observé après administration d'une dose de 650 mg.kg⁻¹.
 On ne constate pas de troubles après administration de cette dose.

EXEMPLE 29 :**15 ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIINFLAMMATOIRE**

La méthode retenue est celle de l'oedème plantaire à la carraghénine. Le protocole utilisé est le suivant : on administre à des souris male CF1 de poids moyen 25 g, les composés de l'invention à une dose de 100 mg.kg⁻¹ en suspension à 0,05% dans le mélange de Tween 80-Eau par voie intrapéritonéale. Cette administration est réalisée dans la plante du pied droit durant 3 heures puis à nouveau 30 minutes avant l'injection de 0,2 ml d'une solution saline à 9% de carraghénine à 1%. Cette solution saline est également injectée dans la plante du pied gauche qui sert de témoin. Trois heures plus tard les deux pieds sont coupés au niveau de l'articulation tibio tarsale selon la méthode de Winter modifiée (J. Pharmcol. Exp. Ther. 1970, 175, 435-442 et Clin. Chim. Acta 10, 229-237).

20 Le pied gauche voit son poids augmenter de 78 ± 3 mg.
 Le poids du pied droit n'augmente pas grâce à l'efficacité totale des produits de l'invention.

EXEMPLE 30 :**30 ACTIVITE HYPOLIPIDEMIANTE**

On traite des souris male CF1 de poids moyen 28 g par les produits de l'invention (en suspension à 1% dans de la carboxyméthyl cellulose) à raison de 20 mg/kg par jour par voie intrapéritonéale pendant 16 jours. Aux jours 9 et 16, on réalise en prélèvement sanguin sur les animaux. Le plasma est obtenu par centrifugation (3 min x 3000 g). Le cholestérol total est déterminé par la réaction de Liebermann-Buchard (Clin. Chim. Acta, 1964, 10, 229-237) et les triglycérides sont déterminés à l'aide d'un kit commercial (Bio Dynamics / bmc triglycéride kit). Les produits de l'invention administrés par voie intrapéritonéale à raison de 20 mg.kg⁻¹ par jour permettent un abaissement d'environ 70% du cholestérol et des triglycérides plasmatiques.

40 EXEMPLE 31 :**ETUDE DE L'ACTIVITE DIURETIQUE**

45 On utilise des groupes de 3 rats à jeun. Chaque groupe reçoit 25 ml/kg p.o. d'eau distillée administrée avec les produits de l'invention (30mg/kg). Le volume urinaire est mesuré pendant les 6 heures suivant l'administration. Le pouvoir diurétique des produits de l'invention est comparable à celui du furosémide pris comme référence.

50 EXEMPLE 32 :**COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES**

. Comprimés pour le traitement des maladies inflammatoires
 55 Composés dosés à 10 mg de N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycyl glycinamide.
 Formule de préparation pour 1000 comprimés

	N-(4,6-diméthyl pyridin-2-yl)glycyl glycinamide	10 g
	Amidon de blé	35 g
5	Amidon de maïs	65 g
	Lactose	65 g
	Stéarate de Magnésium	2 g
10		
	Silice	1 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g

15 . Comprimés destinés au traitement des hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies dosés à 15 mg de {[4,6-diméthylpyridin-2-yl] 2-(phénylalaninamido) carbonyl]triméthylamino dihydruro bore.

Formule de préparation pour 1000 comprimés.

	{[4,6-diméthylpyridin-2-yl] 2-(phénylalaninamido) carbonyl]triméthylamino dihydruro bore	15 g
20	Amidon de blé	35 g
	Amidon de maïs	65 g
	Lactose	65 g
25	Stéarate de Magnésium	2 g
	Silice	1 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g.

30 . Pommade destinée au traitement du psoriasis dosée à 1 % de N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycyl glycinate.

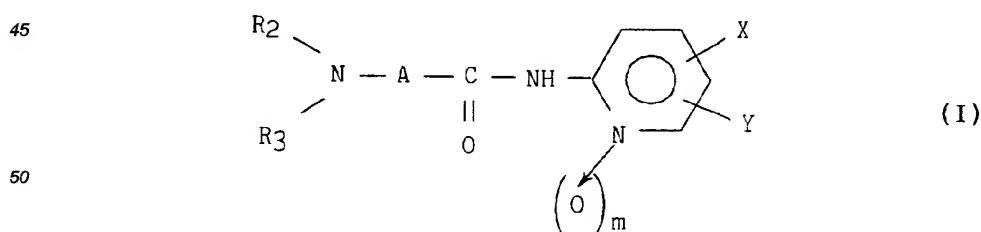
Formule de préparation pour 1000 kilogrammes.

N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycylglycinate 1kg.

35 Excipients QSP 1000 kg
(Alcools cetylque, stéarylque, isopropylique, lanoline, monostéréate de polyéthylène glycolle, eau distillée de laurier cerise).

40 Revendications

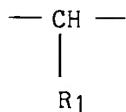
1. Composés de formule générale (I) :



55 dans laquelle :
m représente 0 ou 1,
X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle,
A représente :

1) - un groupement

5

et R_1 représente :

10

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle,
- un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau aromatique par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

15

et dans ce cas - où A représente un groupement $-\text{CH}(\text{R}_1)-$:

20

R_2 représente un atome d'hydrogène ou R_2 forme avec R_1 et le chaînon $\text{CH}-\text{N}$ - qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon $-\text{CH}-\text{N}-$, chaque cycle comprenant de 5 ou 6 sommets et pouvant être saturé ou non,

et alors,

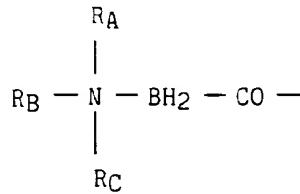
25

 R_3 représente :

30

- un atome d'hydrogène,
- un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle,
- un groupement benzoyle,
- un groupement benzoyle substitué par un groupement alkyle, alkoxy, hydroxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
- un groupement

35



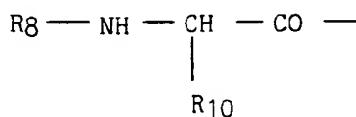
40

avec R_A , R_B , R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A , R_B , R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement parmi R_A , R_B et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle,

45

- un groupement

50



55

avec R_8 représentant hydrogène, t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényl méthyoxy carbonyle, glycyle, glycyle substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle et R_{10} représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle ; un groupement

phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

10 du radical A étant lié au groupement

$$N \begin{array}{l} \diagup R_2 \\ \diagdown R_3 \end{array}$$

du dérivé de formule (I) avec n entier compris inclusivement entre 1 et 6, et dans ce cas R_3 représente un groupement

$$25 \quad \begin{array}{c} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{R}_5 \\ | \\ \text{R}_1 \end{array}$$

30 R₁ et R₂ conservant la définition donnée précédemment, et R₅ représentant un groupement B(OH)₂, carboxyle, alkoxycarbonyle,
ou bien

30 **SA BISH**

$$\text{CO} - \text{NR}_1 - \text{CH} - \text{B}(\text{OH})_2 \quad ,$$

|

R₆

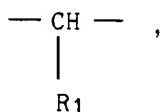
40 avec R_6 et R_1 identiques ou différents et ayant chacun la définition de R_1 telle que donnée préalablement, R_7 ayant la définition de R_2 donnée précédemment et étant identique à R_2 ou différent, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que par alkyle ou par alkoxy on entend des groupements linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

45 2. Composés selon la revendication 1 ayant la formule générale (I) :

dans laquelle :
m représente 0 ou 1

X et Y identiques ou différent représentent chacun un groupement alkyle,
et A représente un groupement

5



10

et R₁ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert-butoxy carbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle,
- un groupement phényle ou phénylalkyle,
- un groupement phényle ou phénylalkyle sur le noyau aromatique substitué par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

15

R₂ représente un atome d'hydrogène ou R₂ forme avec R₁ et le chaînon CH-N- qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon -CH-N-, chaque cycle comprenant de 5 ou 6 sommets et pouvant être saturé ou non,

et,

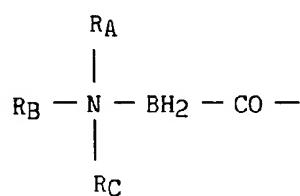
25

R₃ représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement tert-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle,
- un groupement benzoyle,
- un groupement benzoyle substitué par un groupement alkyle, alkoxy, hydroxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
- un groupement

30

35



40

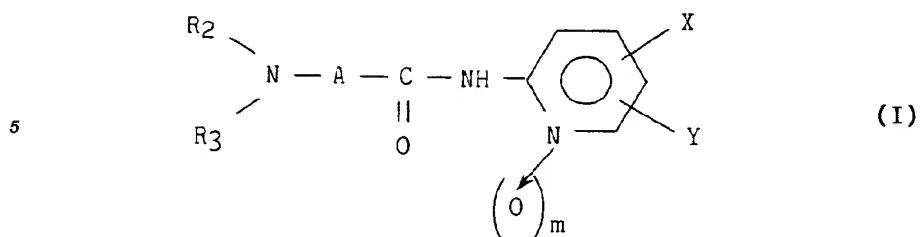
avec R_A, R_B, R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A, R_B, R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement parmi R_A, R_B et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle,

45

leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que par alkyle ou par alkoxy on entend des groupements linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone.

50

3. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1 :



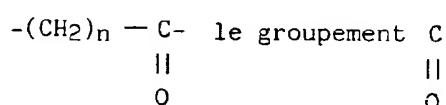
10

dans laquelle :

m représente 0 ou 1,

X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle et A représente un groupement

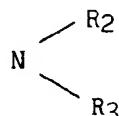
15



20

du radical A étant lié au groupement

25

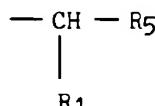


30

du dérivé de formule (I) avec n entier compris inclusivement entre 1 et 6,

R3 représente un groupement

35



et R1 représente :

40

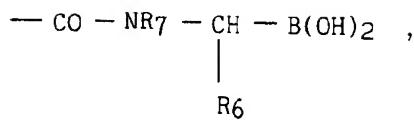
- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert butoxy carbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle,
- un groupement phényle ou phényl alkyle sur le noyau aromatique substitué par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,

45

R2 représentant un atome d'hydrogène ou R2 forme avec R1 et le chaînon CH-NR3 qui les porte, un système carboné mono ou bicyclique renfermant le chaînon -CH-N(R3), chaque cycle comprenant de 5 ou 6 sommets et pouvant être saturé ou non,

50 avec R6 représentant un groupement B(OH)2, carboxyle, alkoxy carbonyle, ou bien

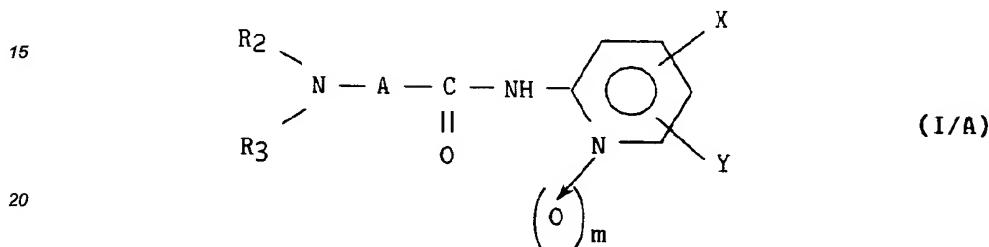
55



5

avec R_6 et R_1 identiques ou différents et ayant chacun la définition de R_1 telle que donnée préalablement, R_7 ayant la définition de R_2 donnée précédemment et étant identique à R_2 ou différent, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule générale (I/A) selon la revendication 1 :



25 dans laquelle m représente 0 ou 1, X et Y identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle et A représente un groupement

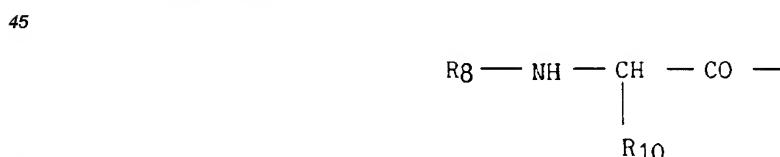


et R_1 représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé,
- un groupement alkylthioalkyle,
- un groupement alkyle substitué par un groupement aminé lui-même substitué sur le groupe amino par un groupement choisi parmi tert-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényméthyloxycarbonyle,
- un groupement phényle ou phénylalkyle,
- un groupement phényle ou phénylalkyle sur le noyau aromatique substitué par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène.

et R_2 représente :

et R₃ représente

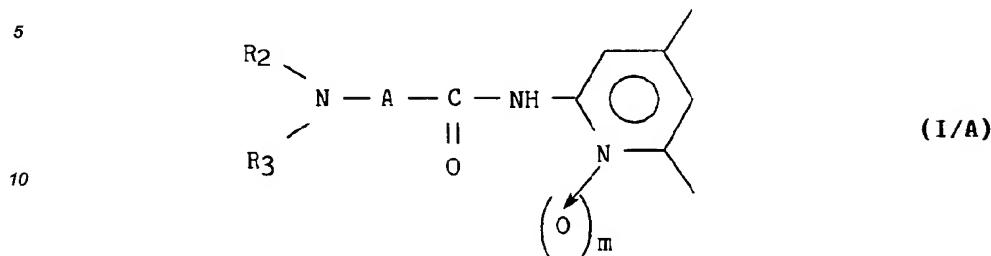


avec R₈ représentant hydrogène, t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényméthyloxycarbonyle et R₁₀ représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényméthyloxycarbonyle ; un groupement phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxyde, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène.

leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou

une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I/A) selon la revendication 1 :



15 avec m représentant 0 ou 1, A représentant un groupement



et R₁ choisi parmi hydrogène, alkyle, benzyle, R₂ représente hydrogène, benzyloxy carbonyle, t.butoxy carbonyle et R₃ représente :



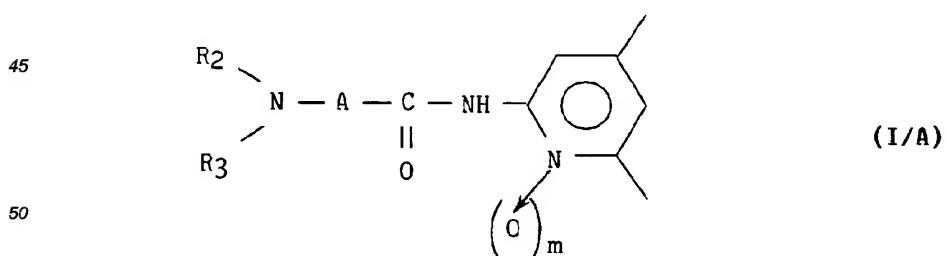
avec R₈ représentant hydrogène, t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle, glycycle, glycycle substitué par un groupement t.butoxycarbonyle benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle et R₁₀ représentant hydrogène ; alkyle ; alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle ; un groupement phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxy, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène, leurs isomères épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

45

50

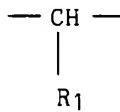
55

6. Composés de formule (I/A) selon la revendication 1 :



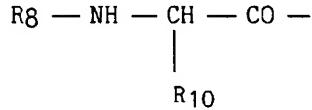
avec m représentant 0 ou 1 et A représentant un groupement

5



et R_1 choisi parmi hydrogène, alkyle, benzyle ou R_2 représente hydrogène et R_3 un groupement

10



15 avec R_8 représentant hydrogène, t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle, glycyle, glycyle substitué par un groupement t.butoxycarbonyle benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle et R_{10} représentant hydrogène ; alkyle alkyle substitué par un groupement amino ; alkyle substitué par un groupement amino lui-même substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorényl méthyoxy carbonyle ; un groupement phényle ou phénylalkyle, un groupement phényle ou phénylalkyle substitué sur le noyau phényle par un groupement alkyle, hydroxyle, alkoxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène, leurs isomères, épimères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20

25 7. Composé selon la revendication 1 qui est le N-2-benzyloxycarbonyl N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl) proline mide, son N oxyde, ses isomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

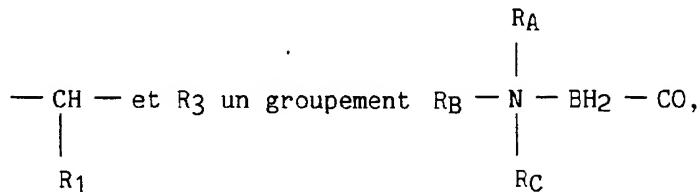
30 8. Composé selon la revendication 1 qui est le N-2-benzyloxycarbonyl-N-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycine mide, son N oxyde, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

35 9. Composé selon la revendication 1 qui est le N-2-(3-fluoro)benzoyl N-(4,6-diméthyl pyridin-2 yl) glycine mide, son N oxyde, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Composés de formule I selon la revendication 1 pour lesquels A représente un groupement :

35

40



45 avec R_A , R_B , R_C identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ou encore deux groupements parmi R_A , R_B , R_C forment avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, azépine ou morpholine, le troisième groupement par R_A , R_B , et R_C étant alors soit un atome d'hydrogène, soit un groupement alkyle, identiques ou différents de leurs isomères ainsi que leur N oxyde leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

50

55 11. Composé selon la revendication 1 qui est le N{[1,4-dioxo 4-(4,6-diméthylpyridin-2-yl)amino]butyl}glycinate d'éthyle, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Composé selon la revendication 1 qui est le {[N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)2-leucinamido]carbonyl}triméthylamino dihydruro bore, ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Composé selon la revendication 1 qui est le {[N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)2-methioninamido]carbonyl}triméthylamino dihydruro bore, son N oxyde, ses isomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

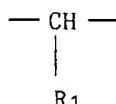
5 14. Composé selon la revendication 1 qui est le N(4,6-diméthylpyridin-2-yl)glycinamide ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10 15. Composé selon la revendication 1 qui est le N(4,6 diméthyl pyridin-2-yl)glycyl glycinamide ainsi son N oxyde, que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

16. Composé selon la revendication 1 qui est le N(4,6 diméthyl pyridin-2-yl)glycylglycylglycinamide ainsi que son N oxyde, ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

17. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1, pour lesquels :
A représente un groupement

15



20

caractérisé en ce que l'on utilise
comme matière première un dérivé de formule (II) :

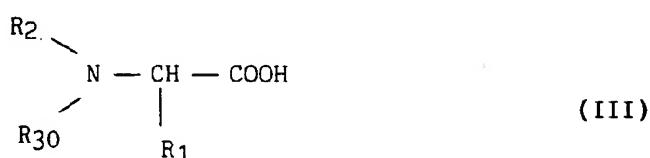
25



30

avec X et Y identiques ou différents représentant chacun un groupement alkyle
que l'on condense avec le dérivé de formule (III) :

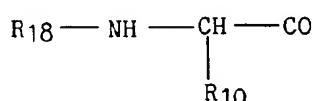
35



40

ou R₁, R₂ ont la même définition que dans la formule (I),
et R₃ représente un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle ou fluorénylméthyoxy carbonyle, ou

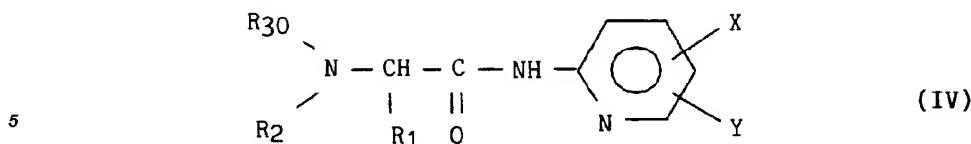
45



50

avec R₁₀ tels que définis précédemment et R₁₈ représentant un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle ou fluorenylméthyoxy carbonyle,
pour conduire à un dérivé de formule (IV) :

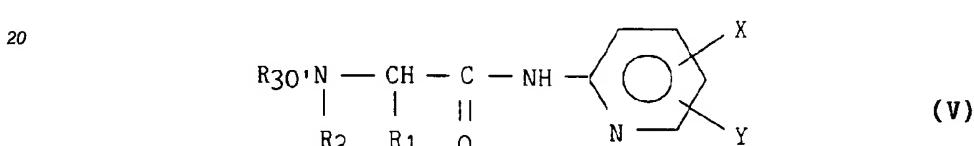
55



cas particulier des dérivés de formule (I) pour lequel A représente un un groupement



15 et R₃ représente un groupement R₃₀ tel que précédemment défini, dérivé de formule (IV) que l'on peut ensuite déprotéger pour conduire à un dérivé de formule (V) :



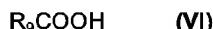
25 avec R₁, R₂, X et Y tels que défini précédemment, et H₃₀ représente soit un atome d'hydrogène soit un groupement



35 avec R₁₀ tel que défini précédemment
cas particulier des dérivés de formule (I) pour lequel R₃ représente un groupement R₃₀ et A un groupement



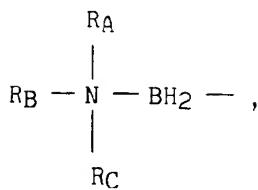
45 avec R₁ et R₃₀ tels que définis précédemment
dérivé de formule (V) que l'on peut condenser lorsque R₃₀ représente un atome d'hydrogène avec un dérivé de formule (VI) :



50 avec R₉ représentant :

- un groupement phényle,
- un groupement phényle substitué par un groupement alkyle, alkoxyde, hydroxyle, trifluorométhyle ou par un atome d'halogène,
- un groupement

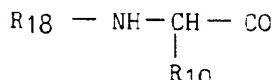
5



10

avec R_A , R_B et R_C tels que défini précédemment
- un groupement

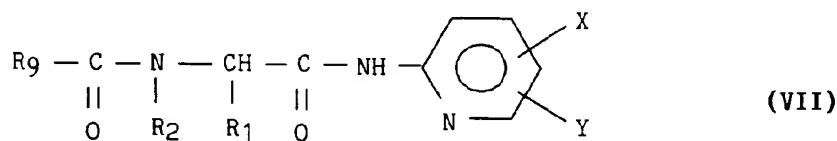
15



20

avec R_{18} représentant t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle, glycyle, glycyle substitué par un groupement t.butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, fluorénylméthyoxy carbonyle et R_{10} conservant la même signification que précédemment, pour conduire à un dérivé de formule (VII) :

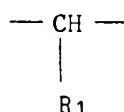
25



30

dans laquelle R , R_2 , R_9 , X et Y ont la même définition que précédemment cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un un groupement

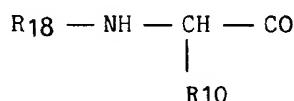
35



40

et R_3 un groupement $-CO-R_9$ avec R_1 et R_9 tels que définis précédemment, qui, lorsque R_9 représente un groupement,

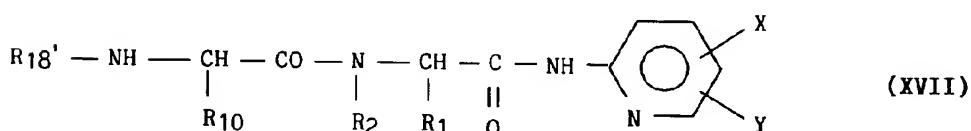
45



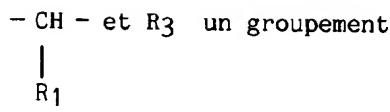
50

peut-être si on le désire, soumis à déprotection pour conduire à un dérivé de formule (XVII)

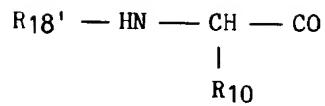
55



où $R'18$ représente un atome d'hydrogène ou un radical glycyle et R_1 , R_2 , R_{10} , X et Y ont la même définition que précédemment, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un groupement



5



10

avec R₁, R_{18'} et R₁₀ ayant la même définition que précédemment dérivés de formule (IV), (V), (VII) et (XVII) que l'on transforme en N oxyde par traitement par l'eau oxygénée et/ou dont on sépare éventuellement les isomères et que l'on salifie, si on le désire, par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

18. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1, pour lesquels A représente un groupement (CH₂)_nCO avec n compris inclusivement entre 1 et 6, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :

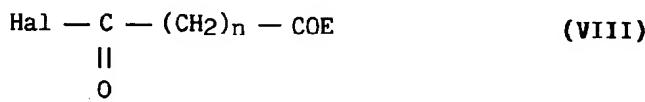
15



20

avec X et Y identiques ou différents représentant chacun un groupement alkyle, que l'on condense avec un dérivé de formule (VIII) :

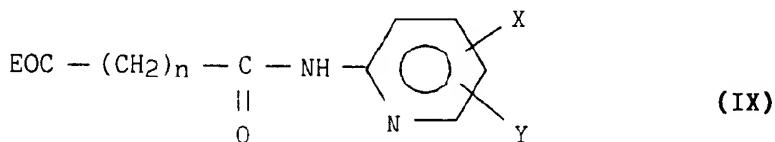
25



30

avec n ayant la même définition que précédemment Hal représentant un atome d'halogène et E représentant un groupement alkoxy, pour obtenir un dérivé de formule (IX) :

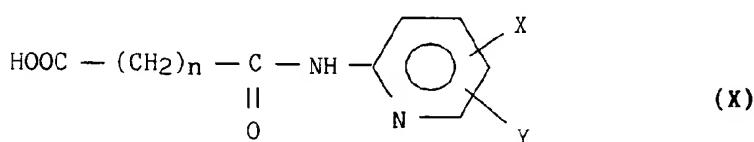
35



40

avec n, X, Y et E ayant la même définition que précédemment qui, traité par un agent alcalin, donne un dérivé de formule (X) :

45

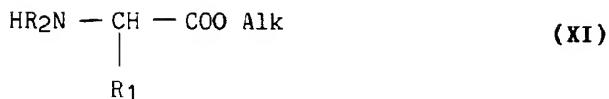


50

avec n, X et Y ayant la même définition que précédemment, que l'on traite :

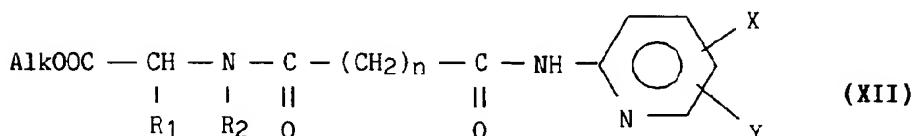
- soit par un dérivé de formule (XI) :

55



5

avec R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment et Alk représente un groupement alkyle, pour conduire à un dérivé de formule (XII) :



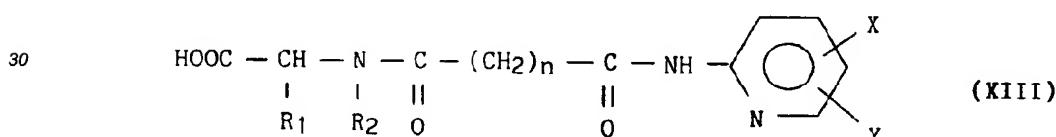
15

cas particulier de dérivé de formule (I) pour lequel A représente un un groupement $(CH_2)_nCO$ et R_3 un groupement



25

avec R_5 alkoxy carbonyle et n , R_1 et R_2 ayant la même définition que précédemment, dérivé de formule (XII) qui, par déprotection, conduit à un dérivé de formule (XIII) :

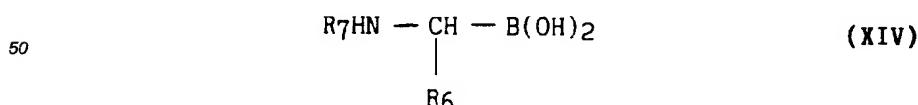


35

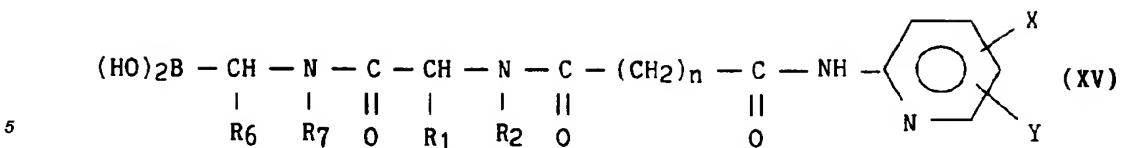
cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un un groupement $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$ et R₃ un groupement



avec R_5 représentant ici un groupement carboxyle, $n R_1$ et R_2 ayant la même définition que précédemment,
dérivé de formule (XIII) que l'on peut traiter par un dérivé de formule (XIV) :



ou R_6 et R_7 ont la même définition que dans la formule (I), éventuellement protégé pour conduire après éventuelle déprotection à un dérivé de formule (XV) :



cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels A représente un groupement $-(CH_2)_nCO-$ et R₃ un groupement

10



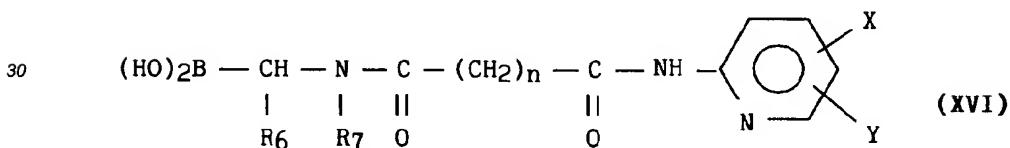
avec R₅ représentant un groupement



avec n, R₅, R₁, R₆, R₇ ayant la même définition que dans la formule (I),

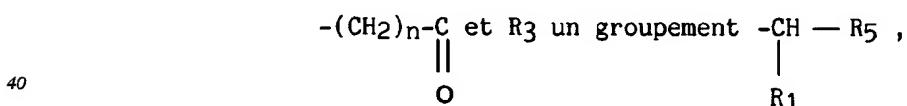
25

- soit directement par un dérivé de formule (XIV) éventuellement protégé pour conduire après éventuelle déprotection à un dérivé de formule (XVI) :



35

cas particulier de dérivé de formule (I) pour lequel A représente un un groupement



R₅ représentant ici un groupement B(OH)₂ et R₆ ayant la définition préalablement donnée pour R₁, R₇ ayant la définition préalablement donnée pour R₂,
45

dérivé de formule (XII), (XIII), (XV) et (XVI) que l'on transforme en N oxyde par traitement par l'eau oxygénée et/ou dont on sépare éventuellement les isomères et que l'on salifie si on le désire par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

50

19. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 16 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

55

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 contenant au moins un principe actif selon l'une des revendications 1 à 16 utilisables dans le traitement des troubles inflammatoires, du psoriasis dans les hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies, ainsi que dans le psoriasis.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 94 40 1267

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
A	EP-A-0 217 286 (SHOWA DENKO KABUSHIKI KAISHA) 8 Avril 1987 * page 18 * ---		C07D213/75 A61K31/44 C07F5/02
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 79, no. 13, 1973, Columbus, Ohio, US; abstract no. 78046v, M.T. COCCO ET AL. page 435-436 ; * abrégé * & FARMACO, ED. SCI., vol.28, no.7, 1973 pages 590 - 593 -----		-----
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			C07D
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p>			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	10 Octobre 1994	De Jong, B	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			